

CONVULSIONES NEONATALES. DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y ELECTROENCEFALOGRÁFICO

JORGE VIDAURRE

Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University, Ohio, USA

Resumen Las convulsiones neonatales son una expresión común de lesiones cerebrales agudas durante el periodo perinatal y podrían incrementar el daño neuronal. La mayoría son electroencefalográficas y las clínicas pueden ser sutiles y difíciles de identificar por el personal médico. Las convulsiones neonatales son usualmente cortas pero frecuentes al inicio y tienden a desaparecer en un periodo corto. El video-EEG continuo es el test ideal para detectar estas convulsiones, pero el EEG de amplitud es útil cuando el EEG convencional no está disponible. El monitoreo con EEG no solo es necesario para evaluar la frecuencia y duración de estas convulsiones, también puede proporcionar información pronóstica importante.

Palabras clave: convulsiones, video-EEG, neonato, hipoxia, hemorragia

Abstract *Neonatal seizures. Clinical and electroencephalographic diagnosis.* Neonatal seizures are common expression of acute brain injury in the perinatal period and could potentiate the degree of neuronal injury. The majority of events are electroencephalographic and the clinical seizures can be subtle and difficult to identify by medical personnel. Neonatal seizures are usually short and frequent at onset and have a tendency to subside after a short period. Continuous video-EEG monitoring is the gold standard to detect seizures, but amplitude integrated EEG is a useful tool when conventional EEG is not available. EEG monitoring is important not only to monitor frequency and duration of seizures but to provide important prognostic information.

Key words: neonatal seizures, video-EEG, hypoxia, hemorrhage

Las convulsiones neonatales afectan de 1 a 3.5 por 1000 recién nacidos. La incidencia de convulsiones es mayor en el período neonatal que en cualquier otra etapa del desarrollo y son frecuentemente asociadas a insultos agudos como hipoxia-isquemia, hemorragia, etc. Bajo ciertas circunstancias estas convulsiones podrían causar daño celular o reorganización de la red neuronal y conducir a un proceso epileptogénico amplificando el daño cerebral, aunque la evidencia disponible no es absoluta¹. La predisposición del neonato a presentar convulsiones se debe a varios factores:

- Las neuronas inmaduras tienen un exceso intracelular de cloro debido a la activación del cotransportador de sodio-potasio-cloro (NKCC1). Por esta razón, el neurotransmisor ácido gamma-amino butírico (GABA), produce un efecto inhibitorio importante en el cerebro maduro y un efecto de despolarización neuronal en el cerebro inmaduro, debido a un movimiento extra celular de cloro durante la apertura del canal.

- El cerebro inmaduro tiene una sobre expresión de subunidades de receptores N-metil D-aspartato (NMDA),

un neuromodulador de la excitabilidad neuronal que incrementa la susceptibilidad a convulsiones¹.

- El neonato está expuesto a condiciones que incrementan el riesgo de lesiones cerebrales como isquemia o hemorragia.

Etiología de las convulsiones neonatales

La causa más común de convulsiones en el período neonatal son los eventos perinatales agudos, siendo el más frecuente la encefalopatía hipóxica- isquémica, que afecta a alrededor del 38% de los neonatos^{2,3}. El accidente cerebrovascular isquémico afecta a un 18% y la hemorragia intra-cerebral al 12%.⁴ Otras enfermedades como infecciones del sistema nervioso cerebral o alteraciones metabólicas, constituyen alrededor de 4% cada una^{2,3}. Es importante notar que las epilepsias graves de origen neonatal tienen una causa genética que puede ser identificada en un 6% de pacientes⁴. La edad gestacional es un factor importante al considerar las diferentes etiologías, en los muy prematuros la causa principal es la hemorragia intra-ventricular y las complicaciones asociadas a ella⁵.

La etiología sigue siendo el principal determinante del pronóstico a largo plazo⁶. Otros factores como la edad gestacional, examen neurológico y características del electroencefalograma (EEG) también son factores

importantes. Con el acceso a nueva tecnología genética, se siguen descubriendo nuevos genes asociados con epilepsias de origen neonatal. Estas mutaciones son raras y presentan mucha variedad fenotípica.

La Liga Internacional contra la Epilepsia reconoce los siguientes síndromes de origen en el período neonatal:

- Convulsiones neonatales familiares benignas
- Encefalopatía epiléptica infantil temprana (síndrome de Ohtahara)
- Encefalopatía mioclónica temprana

A medida que se gana conocimiento acerca de la relación genotipo-fenotipo de estas mutaciones, se reconocen síndromes genéticos más específicos que podrían tener un uso práctico en el campo clínico.

Trastornos genéticos

Mutaciones en los genes KCNQ2-KCNQ3

Estos genes forman canales homo o heteroméricos y constituyen lo que se conoce como corriente M. Las mutaciones en estos genes causan el síndrome de “convulsiones neonatales familiares benignas”, transmitidas usualmente por un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia variable. En un estudio multicéntrico se comunicó que este síndrome constituye alrededor del 3% de todas las convulsiones neonatales⁴.

Las convulsiones generalmente se presentan en la primera semana de vida y tienen un componente tónico con versión o desviación de la cabeza u ojos y pueden ser asimétricas, generalmente acompañadas de síntomas autonómicos como apnea y cianosis. El EEG puede ser normal, pero durante la convulsión se puede ver un decremento de la actividad eléctrica. El gen KCNQ2 es afectado con mayor frecuencia. Las mutaciones en este gen también pueden producir fenotipos más graves que incluyen convulsiones tónicas asimétricas o espasmos y un patrón en el EEG de “brote-supresión” consistente con síndrome de Ohtahara^{7, 8}.

Mutaciones en el gen SCN2A

Las mutaciones en el SCN2A, un gen que codifica el canal de sodio Nav1.2, están asociadas a una variedad de fenotipos incluyendo encefalopatías epilépticas tempranas. Las encefalopatías que se presentan en niños menores de 3 meses causan un incremento en la función del canal de sodio. Las convulsiones consisten en crisis focales tónicas, clónicas, tónico-clónicas o espasmos con un EEG de brote-supresión. Las mutaciones en este gen también pueden producir síndromes menos graves como “convulsiones neonatales- infantiles familiares benignas” las cuales pueden iniciar desde el primer día de nacimiento hasta los 23 meses de vida y también pueden

ser motoras focales con un EEG normal o con puntas focales o multifocales. Generalmente las convulsiones desaparecen a los 5 meses⁹.

Otros genes han sido implicados en la manifestación de encefalopatías graves como el síndrome de Ohtahara, incluyendo CDKL5, KCNT1, SCN8A, ARX, DOCK7, SLC35A2, SLC25A22, STXBP1, etc. Las mutaciones genéticas también pueden causar encefalopatía mioclónica temprana, pero es muy importante descartar trastornos metabólicos que incluyen “epilepsia dependiente de piridoxina” (causada por mutaciones recesivas en el gen ALDH1A7 que codifica antiquina), “epilepsia dependiente de piridoxal 5' fosfato” (debido a deficiencia de piridoxal 5' fosfato oxidasa, por mutaciones en el gen PNPO) y “deficiencia cerebral de folato” (la cual podría ser causada por mutaciones en el gen FOLR1). Estos síndromes pueden presentarse con convulsiones tempranas que pueden ocurrir en el útero y responden a terapia específica^{10,11}.

Mutaciones en el gen KCNT1

El gen KCNT1 codifica un canal de potasio activado por sodio y es responsable del 50% de los casos de “epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias”. Estas mutaciones producen un aumento en la función del canal. Las convulsiones usualmente son focales, asociadas a cambios autonómicos. El síndrome es refractario a medicamentos y las convulsiones se vuelven eventualmente muy frecuentes. El EEG demuestra múltiples convulsiones con tendencia a migrar, afectando ambos hemisferios^{12,13}.

Diagnóstico clínico y EEG

Las manifestaciones clínicas de las convulsiones neonatales son variadas e incluyen componentes motores, autonómicos y a veces manifestaciones sutiles o “sub-clínicas”. Esto representa un verdadero reto diagnóstico en la unidad de cuidados neonatales. Las convulsiones sutiles podrían no ser apreciadas. Por el contrario, eventos paroxísticos que representan acción refleja o de comportamiento pueden ser confundidos con convulsiones y ser tratados con fármacos antiepilépticos.

Eventos paroxísticos frecuentemente observados en la unidad de cuidados intensivos

- Posturas tónicas generalizadas
 - Movimientos estereotipados de brazos y piernas (simulando el nadar o pedaleo)
 - Movimientos de succión o chupeteo
 - Cambios súbitos autonómicos como apnea y fluctuaciones de la presión arterial
 - Movimientos conjugados de ojos

Estos episodios podrían representar comportamientos normales, pero también podrían ser expresión clínica de un proceso epiléptico. En un estudio retrospectivo en el cual se analizaron convulsiones confirmadas por EEG, se registraron una variedad de manifestaciones como las conductas hipomotoras, desviación lateral o vertical de ojos, manifestaciones oro-linguales y autonómicas. Estas características clínicas ocurrieron en ocasiones de una manera combinada¹⁴.

La Liga Internacional contra la Epilepsia sugiere usar los mismos criterios diagnósticos utilizados para definir la epilepsia en general. El problema con la aplicación de estos criterios es que la identificación de convulsiones en neonatos varía significativamente entre el personal médico¹⁵. A esto se suma el hecho de que el 80-90% de las convulsiones solo pueden ser detectadas por medio de EEG, dificultando aún más la aplicación de esta clasificación. Es también importante reconocer que durante el tratamiento farmacológico las convulsiones clínicas pueden terminar, mientras las convulsiones electroencefalográficas continúan, hecho que se conoce como desacoplamiento.

A las convulsiones que no se manifiestan con actividad motora definitiva (clónica, tónica, etc.), se las denominan sutiles (cambios en comportamiento, automatismos orales, apertura de ojos, movimiento de pedaleo, alteraciones autonómicas, etc.). Las convulsiones sutiles acompañadas de correlación electroencefalográfica (epilépticas) son más comunes en el prematuro. En el neonato de término, este tipo de actividad puede no tener correlación con EEG (eventos no-epilépticos); por lo tanto hay que tener cautela al realizar el diagnóstico¹⁶. La probabilidad de que los eventos aislados de alteraciones autonómicas como aumento de la presión o frecuencia cardíaca sean epilépticos, es rara, pero cuando representan una convulsión real, solo pueden ser identificados por el EEG¹⁷.

Entre las convulsiones con manifestaciones motoras las clónicas focales tienen una correlación frecuente con anomalías en el EEG (epilépticas). Convulsiones generalizadas clónicas son raras en el recién nacido y en algunos casos probablemente representan actividad clónica multifocal. Similarmente, las convulsiones tónicas focales tienen más correlación con anomalías en el EEG que las generalizadas. Las convulsiones mioclónicas se han dividido en focales, multifocales y generalizadas. Las generalizadas semejan espasmos y tienen una correlación con anomalías en el EEG¹⁶.

Ciertas maniobras clínicas pueden ayudar a diferenciar entre eventos epilépticos y no epilépticos (aplicación de estímulos, restricción suave del movimiento). En general los episodios no epilépticos pueden ser provocados con estimulación y detenidos con restricción del movimiento y carecen de manifestaciones autonómicas como la taquicardia¹⁶.

Considerando todos los retos diagnósticos, es probable que estudios anteriores hayan sobreestimado la incidencia de convulsiones neonatales, ya que muchos fueron realizados sin la ayuda de EEG. La semiología de las convulsiones y el tiempo de ocurrencia podrían ayudar a clarificar la etiología y dirigir el tratamiento. Convulsiones tónicas asimétricas con manifestaciones autonómicas, como apnea, podrían indicar una epilepsia genética debido a mutaciones en el gen *KCNQ2*. Generalmente estas convulsiones se presentan en la primera semana de vida. El accidente cerebrovascular isquémico perinatal se presenta frecuentemente con convulsiones motoras clónicas focales, este también podría ser el caso de una hemorragia intracranial focal. Los neonatos que han sufrido hipoxia-isquemia presentan convulsiones en un 25-50% y las manifestaciones clínicas pueden ser variadas (tónicas, clónica, mioclónicas o sutiles). Frecuentemente, estas convulsiones son subclínicas y se necesita monitoreo con video-EEG 3. Los recién nacidos tratados con hipotermia son monitorizados en muchos centros por al menos 48 horas o hasta la fase de "re-calentamiento".

Es importante considerar estos factores, aunque un estudio con recién nacidos demostró que solo el 9% de las convulsiones detectadas por EEG tuvieron manifestaciones clínicas reconocidas por el personal de neonatología. En un análisis más detallado de video-EEG solo un tercio de pacientes con convulsiones detectadas en EEG presentaron síntomas clínicos y la mayoría de estas manifestaciones no fueron reconocidas¹⁸. Por lo tanto, el monitoreo con video-EEG continuo es el estudio ideal para diagnosticar convulsiones neonatales de una manera efectiva.

Una convulsión electrográfica neonatal se define como la actividad eléctrica anormal repetitiva, estereotipada, de inicio súbito y que presenta una evolución con una amplitud de por lo menos 2 microvoltios y una duración de 10 segundos. Estos criterios no son universalmente aceptados^{19,20}. Esto nos ayuda a distinguir entre descargas periódicas y rítmicas pero que no tienen una evolución clara, con principio y fin.

La mayoría de convulsiones electrográficas son focales y afectan principalmente los electrodos centrales y temporales^{19,21}. La duración es corta, usualmente de 1 a 5 minutos y pueden mostrar cualquier tipo de frecuencia y morfología. Estas convulsiones son frecuentes y alrededor del 14% de los neonatos pueden presentar un mal de estado epiléptico, definido como el 50% del trazado ocupado por convulsiones²¹. Esto tiene importancia pronóstica, ya que cuanto mayor es la porción del EEG ocupada por eventos ictales, peor es el pronóstico. El pronóstico también es negativamente afectado por la presencia de estado epiléptico^{22,23}.

Las descargas eléctricas rítmicas que evolucionan pero duran menos de 10 segundos han sido llamadas "descargas cortas rítmicas". La implicación de esas des-

cargas con duración de menos de 10 segundos no es clara²⁴. Esta actividad paroxística puede o no coexistir con convulsiones neonatales electrográficas de 10 o más segundos y también se ha identificado en neonatos con actividad de fondo anormal y enfermedad cerebral.

El EEG no solo proporciona información acerca de la localización de las convulsiones, también la frecuencia y duración. Por medio del EEG se mide la eficacia de las drogas anticonvulsivantes y esto tiene implicaciones terapéuticas¹⁹. El monitoreo con video-EEG está indicado en neonatos de alto riesgo, ya que la mayoría de las convulsiones son electrográficas y detectadas solamente por este medio. El EEG es útil para la caracterización de la actividad de fondo cerebral, proporciona información importante acerca del grado de encefalopatía y ayuda a determinar el pronóstico. En encefalopatías graves, el EEG puede presentar un patrón isoelectrico, de brote-supresión o actividad invariable y de bajo voltaje. EEGs múltiples, en serie, son más adecuados para determinar el pronóstico que un EEG único, debido a que la actividad de fondo puede cambiar rápidamente. Un EEG con un patrón grave, mostrando una evolución hacia un patrón con estadios de vigilia y sueño, tiene un mejor pronóstico que un EEG gravemente anormal, el cual persiste en diferentes muestras²⁵.

Si el video-EEG no está disponible, el EEG cuantitativo de amplitud de canales múltiples es otra alternativa. Instrumentos de canal único podrían omitir convulsiones focales y de duración corta, las que ocurren frecuentemente en neonatos. En un estudio en recién nacidos, neonatólogos con experiencia, utilizando un canal único, identificaron solo 38% de las convulsiones individuales (reconocidas por EEG convencional) y neonatólogos con menos experiencia identificaron solo el 12%²⁶. A pesar de esta variabilidad en identificar convulsiones individuales, el EEG de amplitud es una buena alternativa y puede identificar de 60 a 90% de pacientes que presentan convulsiones, lo cual puede mejorar el pronóstico de estos recién nacidos¹⁹. En condiciones ideales el monitoreo debería continuar al menos por 24 horas, especialmente en neonatos de alto riesgo²⁷. Si se han detectado convulsiones se debería continuar hasta que transcurran 24 horas sin convulsiones detectadas en el EEG²⁸.

Evaluación diagnóstica de las convulsiones neonatales

Históricamente las convulsiones neonatales han sido agrupadas independientemente de la etiología. La mayoría se asocian a una causa aguda, pero en una minoría significativa estas convulsiones reflejan el inicio de una epilepsia¹⁶. En la evaluación inicial es necesario descartar estas causas agudas como la hipoxia, infecciones del sistema nervioso central o alteraciones metabólicas que

no responderían a fármacos antiepilépticos. La historia clínica-familiar y el examen neurológico pueden ayudar a guiar los estudios necesarios.

Los estudios iniciales en pacientes sin etiología evidente usualmente incluyen: neuroimagen (ultrasonografía o resonancia magnética), glucosa, electrolitos, recuento leucocitario, hemoglobina, plaquetas y punción lumbar (estos pacientes pueden ser tratados con antibióticos y aciclovir en espera de resultados del líquido cefalorraquídeo). Pruebas metabólicas como amonio, lactato/piruvato, aminoácidos en suero, ácidos orgánicos en orina, perfil de acil carnitina, carnitina, biotinidasa y ácido úrico pueden ser enviadas dependiendo del caso clínico o en pacientes con convulsiones refractarias. Estudios más especializados como aminoácidos y neurotransmisores en líquido cefalorraquídeo o cobre/ceruloplasmina pueden ser enviados dependiendo del caso individual y accesibilidad de estos exámenes.

Ciertos trastornos heredados del metabolismo se presentan con convulsiones neonatales como primer síntoma. Ejemplos son «epilepsia dependiente de piridoxina», «deficiencia de sulfito oxidasa o deficiencia del cofactor molibdeno». Estos deberían ser sospechados en casos de convulsiones tempranas o prenatales que no responden a tratamiento convencional. El EEG puede demostrar un patrón grave de brote supresión.

Test genéticos como microarreglo, paneles de epilepsia, secuenciación del exoma completo, podrían ser útiles en aclarar un diagnóstico cuando no se ha encontrado enfermedad específica. Un estudio reciente identificó anomalías genéticas en tres cuartos de neonatos con una encefalopatía epiléptica²⁹. Algunos de estos trastornos genéticos o metabólicos tienen un tratamiento específico. A pesar de la disponibilidad de estas terapias específicas, el tratamiento farmacológico en la mayoría de las convulsiones neonatales por causas agudas, continúa siendo mayormente empírico. Muchos expertos tratan de controlar tanto las convulsiones electro-clínicas como las electrográficas. Hay cierta evidencia que apoya esta conducta³⁰. Estas convulsiones electrográficas pueden ser refractarias y no se ha establecido el grado necesario de control (resolución completa, disminución significativa de las convulsiones, etc.).

En conclusión, las convulsiones en el periodo neonatal son una manifestación frecuente de insultos cerebrales agudos. Estas convulsiones afectan neonatos a término y pretérmino. La causa principal es encefalopatía hipóxic-isquémica y en los muy prematuros la hemorragia intraventricular. Hay cierta evidencia que las convulsiones en la etapa neonatal pueden exacerbar la lesión aguda cerebral y la mayoría de los expertos recomiendan tratamiento. Desafortunadamente, estas convulsiones pueden ser sutiles o subclínicas y la mayoría son electrográficas. Por esta razón, el monitoreo continuo con EEG es necesario para el diagnóstico y tratamiento. El monitoreo también ayuda

a reconocer eventos no epilépticos identificados por el personal médico como convulsiones; evitando tratamiento innecesario y proporciona información que ayuda a determinar el pronóstico. Se recomienda el monitoreo en neonatos de alto riesgo, como los que presentan encefalopatía clínica y sospecha de enfermedad cerebral aguda (asfisia perinatal, trauma, etc.), sospecha de encefalopatía hipóxic-isquémica, post resucitación cardiopulmonar, infecciones del sistema nervioso central, accidente cerebrovascular isquémico, trombosis de los senos venosos, hemorragia intraventricular en prematuros y problemas metabólicos. Si el EEG convencional no está disponible, el EEG de amplitud es una opción aceptable, ya que su utilización podría ayudar a mejorar el pronóstico a largo plazo.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Katsarou AM, Galanopoulou AS, Moshé SL. Epileptogenesis in neonatal brain. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018; 23: 159-67.
- Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006; 117: 1270-80.
- Soul JS. Acute symptomatic seizures in term neonates: Etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018; 23: 183-90.
- Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, et al. Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr* 2016; 174: 98-103.
- Pisani F, Spagnoli C. Acute symptomatic neonatal seizures in preterm neonates: etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018; 23: 191-6.
- Pisani F, Spagnoli C. Neonatal Seizures: A Review of Outcomes and Outcome Predictors. *Neuropediatrics* 2016; 47: 12-9.
- Orhan G, Bock M, Schepers D, et al. Dominant-negative effects of KCNQ2 mutations are associated with epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2014; 75: 382-94.
- Miceli F, Soldovieri MV, Ambrosino P, et al. Genotype-phenotype correlations in neonatal epilepsies caused by mutations in the voltage sensor of K(v)7.2 potassium channel subunits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 4386-91.
- Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain* 2017; 140: 1316-36.
- Levtova A, Camuzeaux S, Laberge AM, et al. Normal Cerebrospinal Fluid Pyridoxal 5'-Phosphate Level in a PNPO-Deficient Patient with Neonatal-Onset Epileptic Encephalopathy. *JIMD Rep* 2015; 22: 67-75.
- Al-Baradie RS, Chaudhary MW. Diagnosis and management of cerebral folate deficiency. A form of folinic acid-responsive seizures. *Neurosciences (Riyadh)* 2014; 19: 312-6.
- Barcia G, Fleming MR, Deligniere A, et al. De novo gain-of-function KCNT1 channel mutations cause malignant migrating partial seizures of infancy. *Nature Genet* 2012; 44: 1255-9.
- Milligan CJ, Li M, Gazina EV, et al. KCNT1 gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine. *Ann Neurol* 2014; 75: 581-90.
- Nagarajan L, Palumbo L, Ghosh S. Classification of clinical semiology in epileptic seizures in neonates. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 118-25.
- Malone A, Ryan C, Fitzgerald A, Burgoyne L, Connolly S, Boylan G. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia* 2009; 50: 2097-101.
- Volpe JJ. Neonatal seizures: current concepts and revised classification. *Pediatrics* 1989; 84: 422-8.
- Clancy RR, Legido A, Lewis D. Occult neonatal seizures. *Epilepsia* 1988; 29: 256-61.
- Murray DM, Boylan GB, Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F187-91.
- Abend NS, Wusthoff C. Neonatal seizures and status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 2012; 29: 441-8.
- Clancy RR, Legido A. The exact ictal and interictal duration of electroencephalographic neonatal seizures. *Epilepsia* 1987; 28: 537-41.
- Shellhaas RA, Clancy RR. Characterization of neonatal seizures by conventional EEG and single-channel EEG. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 2156-61.
- Glass HC1, Nash KB, Bonifacio SL et al. Seizures and magnetic resonance imaging-detected brain injury in newborns cooled for hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2011; 59: 731-5.
- McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology* 2000; 55: 506-13.
- Shewmon DA. What is a neonatal seizure? Problems in definition and quantification for investigative and clinical purposes. *J Clin Neurophysiol* 1990; 7: 315-68.
- Holmes GL, Lombroso CT. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10: 323-52.
- Shellhaas RA, Soaita AI, Clancy RR. Sensitivity of amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. *Pediatrics* 2007; 120: 770-7.
- Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, et al. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. *J Clin Neurophysiol* 2011; 28: 611-7.
- Cornet MC, Sands TT, Cilio MR. Neonatal epilepsies: Clinical management. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018; 23: 204-12.
- Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN, et al. Profile of neonatal epilepsies: Characteristics of a prospective US cohort. *Neurology* 2017; 89: 893-9.
- Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S, et al. Treating EEG seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2015; 136: e1302-9.